

不均質媒質音響特性測定法の開発とその医学的応用に関する研究

著者	蜂屋 弘之
号	2712
発行年	1994
URL	http://hdl.handle.net/10097/21144

氏 名（本籍）	はち 蜂	や 屋	ひろ 弘	ゆき 之
学 位 の 種 類	博 士 （ 医 学 ）			
学 位 記 番 号	医 第 2 7 1 2 号			
学位授与年月日	平 成 6 年 9 月 7 日			
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 2 項該当			
最 終 学 歴	昭 和 57 年 3 月 26 日 東京工業大学大学院総合理工学研究科 電子システム専攻修了			
学 位 論 文 題 目	不均質媒質音響特性測定法の開発とその医学的応用に関する研究			
(主 査)				
論文審査委員	教授 田 中 元 直 教授 高 橋 徹			
	教授 坂 本 澄 彦			

論 文 内 容 要 旨

現在広く用いられている超音波画像あるいは超音波信号より臓器病変の検出精度を高めるためには、超音波を反射、散乱、屈折させている生体の音響特性により組織を鑑別し、病変による変化について基礎的検討が不可欠である。

生体の組織や臓器に病変が発生した際には、組織の構造変化や組織成分の生化学的变化とともに物理的变化が生ずると考えられる。したがって、疾患の本態の解明と早期診断確度の向上のためには物理的变化に着目した病変の解明が不可欠と考えられるが、そのための適切な測定法がないのが現状である。

従来、生体組織の音速測定は数多く行われてきたが、その結果は研究者間で必ずしも一定ではなく、同一の測定方法で同様の組織の音速を計測した結果も変化の範囲が大きい場合が多く、病変と音響特性との関係を十分把握することができない。これは、組織そのものの音響特性の変化範囲が大きいという可能性の他に、測定方法に起因する部分も大きい。

これまでの計測方法の大部分は機械的な接触により生体組織試料の厚みを測定した結果と試料中を伝搬する伝搬時間とを測定した結果から、試料の音速を求める方法であった。したがって、柔らかく容易に変形する生体試料では厚み測定の計測誤差が求めた音速値の誤差の大きな要因となっていた。さらに、波形がある閾値を越える時点やゼロクロスの時点、ピーク値を取る時点などをその波形の到達時間とする時間領域での測定法では、波形の振幅の変化やノイズの影響を受けやすく、不均一な生体試料のように複数の伝搬経路が存在する場合には、十分な精度での伝搬時間測定ができない。

そこで本研究では、組織構造変化とともにその物理的性質の変化をより詳細に評価できる方法として組織成分の2次元音響特性分布を高精度に測定する方法を開発した。その上で、本方法を用いて生体組織試料の計測を行い、組織の音響特性と組織成分の物理的、化学的变化ならびに組織の構造変化との関連などについて検討した。

まず、超音波パルスを無拘束で水中に保持した試料に照射し得られる反射波から、生体組織の不均質による複数成分を考慮した周波数・時間処理法により、生体組織の二次元音響特性を非接触的に測定する工学的にも新しい高精度計測法を提案した。ついで、開発した測定システムに依存する精度を理論的、実験的に検討し、3.5MHz超音波を用いた二次元音響特性分布測定において、3 m/s程度の精度を確保できることを明らかにした。また、測定試料の保存条件による測定精度を明らかにするため、さまざまな保存状態での生体組織の音速変化を高精度に測定した。その結果、ホルマリン固定試料を用いれば、200日程度の保存期間内で安定で十分意味のある

データを得ることができることが明らかになった。本方法の医学的応用についての有効性を明らかにするため、ラット肝組織、心組織、腎組織の音速の高精度測定を行った。

正常ラット肝組織の音速と密度は体重（週齢）に関係なく、ほぼ一定であった。正常ラット 24 匹の肝組織音速の平均値と標準偏差は $1605.1 \pm 3.2 \text{ m/s}$ で、音速値の個体間の差は 0.2% 程度である。脂肪肝の進行とともに肝組織の音速は減少し、密度も減少している。また、硬変の進んだ肝臓でも音速、密度は減少しており、音速変化の要因は脂肪組織の可能性が示唆された。音速と密度の間には強い相関関係が観測されたが、脂肪組織の影響を考慮した簡単なモデルによる理論曲線はこれらのデータとかなりよく一致している。また、組織の光学顕微鏡写真より求めた脂肪含有量と音速の関係も理論曲線とよく一致した。肝組織の音速値は、障害が軽度のうちから変化しており、肝組織の音響特性の *in vivo* 測定法の開発により病変の早期診断を行える可能性が示唆された。

正常ラットの心組織の音速と密度も肝組織と同様に極めて安定であった。ラット心組織の音速と密度は肝組織の音速と密度よりも小さい。

正常腎組織では髓質より皮質の音速が速いことが明らかになった。病変腎組織の音速測定により、病変の進行に伴う音速分布の変化を観測することができた。また、組織顕微鏡標本などから、音速変化と腎臓の組織構築の変化とには明確な関係が存在することがわかった。

このように本方法は、医学計測法として要求される種々の条件を満たす性能を有し、その医学的有用性は極めて大きいと判断された。本研究の成果により、次世代の定量診断技術の基礎的知見を得ることができた。

審 査 結 果 の 要 旨

生体組織や臓器に生じた病変の確定診断のためには組織生検法が繁用されている。しかし臓器内深部の病変では必ずしも容易に生検法を実施できない場合もあり、非破壊的、非観血的に実施できる生体組織異常の検出法の出現が強く望まれている。かかる方法の開発のためには全く発想の異なる方法の導入が必要である。そこで本研究では組織に病変が生ずると組織構造に変化が生ずるとともに組織の生化学的組成も変化し、同時に組織の物理的性質（粘性、弾性、比重、等々）も変化することに注目し、その微細な変化を検出する方法の実現を計った。その具体的方法としては機械的な圧力波である音波を用いるのが最適と考えられる。しかしその実現のためには、生体組織に生じうる種々の病変組織について、あらかじめ詳細かつ高精度で、定量的に物理的性質の変化を計測し、解明する基礎的研究の確立が必要である。そこで本研究ではまず生体臓器組織について、変病組織も含めて、その物理学的性質の変化を測定するための新しい計測法を考案開発して提示し、ついでその方法論を動物実験を中心に適用して、その測定精度と信頼性を確証し実用可能なことを実証した。その上で生体健常組織や病変組織の物理学的音響学的性質を計測し、その特徴を明示して、物理的性質の変化を測定することで組織の質変化が評価できることを明示した。具体的には1) 3.5MHz のパルス超音波を用いて、摘出人体組織を対象に C-mode 法により超音波走査しつつ、得られる反射波から、生体組織の不均質な複数成分を考慮した周波数時間処理法を考案して、生体組織の物理的諸パラメーターを2次元的に表示し、非接触的に組織局所について測定できる高精度測定法を開発した。ついでその精度の検定を行って実用性も高いことを証明した。2) ラットを用いて作成した脂肪肝、肝硬変、等を対象に本法を適用して測定し、組織病変と組織物性変化とがよく関連することを証明し、特に音速の変化は病変が軽度のうちから変化することを証明して、肝病変では早期診断に応用できる可能性を示した。3) 更に心臓組織および疾患腎組織についても測定し、物理特性の変化と腎組織構築の変化とが明確に関連することを実証して、組織の物理的性質の変化および音響的性質の変化に注目して生体計測を行うことの意義の大きいことを実証した。筆者が考案開発して、実用化した方法は医学計測法として要求される多くの条件を満たす性能も有しており、超音波を用いた方法で定量的測定を行えば組織病変の質的、定量測定も可能で、非観血的に組織鑑別診断も可能となることを実証している。このような成果の医学的意義は大きく、将来の定量診断技術の基礎を拓く研究として特筆できるので、医学博士の学位授与に値する研究であると思推される。